METABOLISMO DE XENOBIOTICOS

Robert. K. Murray, MD, PhD

Cada vez más el ser humano esta sujeto a la exposición de diversas sustancias químicas extrañas (xenobióticos), sean medicamentos, aditivos en alimentos o contaminantes ambientales, etc. La situación se resume de manera adecuada en [a siguiente cita de

Rachel Carson: "Tan cruda como un ama, como la lanza del hombre de las cavernas, la artillería química ha sido lanzada contra las estructuras vitales". El conocimiento de la forma en que se manejan los xenobióticos a nivel celular es un aspecto importante en el aprendizaje de cómo enfrentar el ataque químico. Conocer el metabolismo de xenobióticos es básico para una comprensión racional de la farmacología y la terapéutica, farmacéutica, toxicología, investigación del cáncer y toxicomanía. En todas estas áreas se estudia la administración de xenobióticos o la exposición a ellos.

EL SER HUMANO ENCUENTRA NUMEROSOS XENOBIÓTICOS QUE DEBEN METABOLIZARSE PARA SER EXCRETADOS

Un xenobiótico (del griego, xenos, extraño) es un compuesto ajeno al cuerpo. Las principales clases de xenobióticos de importancia médica son los fármacos, carcinógenos químicos y varios compuestos que han llegado a nuestro ambiente de una y otra manera,

como bifenilos policlorados (PCB) y ciertos insecticidas. Existen mas de 200 000 compuestos químicos ambientales fabricados por el ser humano. Gran parte de estos compuestos esta sujeto a metabolismo (alteración química) *en* el cuerpo humano. siendo el hígado el órgano principal en que esto ocurre; en ocasiones, un xenobiótico puede excretarse sin cambio. Cerca de 30 enzimas catalizan las reacciones que participan en

el metabolismo de los xenobióticos; sin embargo, en este capítulo se incluye solo un grupo selecto. El metabolismo de xenobióticos puede dividirse en dos fases. En la fase 1, la reacción máscomún es una hidroxilación, catalizada por miembros de una clase de enzimas denominadas monooxigenasas o citocromo P450. La hidroxilación puede terminar la acción de un fármaco, aunque éste no es siempre el caso. Además de la hidroxilacion, esta enzima cataliza una variedad asombrosamente amplia de reacciones, inclusive las que implican desanimación, deshalogenación, desulfuración, epoxidación, peroxigenación y reducción. También se presentan en la fase 1 reacciones que implican

hidrolisis (por ejemplo, catalizadas por esterasas) y algunas otras reacciones catalizadas por no-P450. En la fase 2, los compuestos hidroxilados u otros producidos en la fase 1 se convierten por acción de enzimas específicas a varios metabolitos polares por conjugación con ácido glucurónico, sulfato, acetato, glutatión o ciertos aminoácidos o por metilación. El prop6sito global de las dos fases del metabolismo de xenobióticos es incrementar su solubilidad en agua (polaridad) y así facilitar su excreción del cuerpo. Los xenobióticos muy hidrófobos persistirían en el tejido adiposo casi de manera indefinida si no se convirtieran a formas más polares. En ciertos casos, las reacciones rnetab6lica.s de la fase 1 convierten xenobióticos inactivos a compuestos biológicamente activos. En este caso, Ios xenobióticos originales se denominan "pro fármacos" o "procarcinógenos". En

otros ejemplos, reacciones fase 1 adicionales (como reacciones de hidroxilación ulteriores) convierten los compuestos activos a otros menos reactivos o a formas inactivas, antes de la conjugación. Aún en otros casos, son las propias reacciones de conjugación las que convierten los productos activos de las reacciones de fase 1 a especies menos activas o inactivas, que a continuación se excretan en la orina o bilis. En muy pocos casos, la conjugación puede de hecho incrementar la actividad biológica de un xenobiótico.

El término "destoxificación" se usa en ocasiones para referirse a muchas de las reacciones que ocurren en el metabolismo de xenobióticos. Sin embargo, no es siempre un término apropiado debido a que, como se describió, en algunos casos las reacciones a las que se sujetan los xenobióticos en realidad incrementan su actividad biológica y su toxicidad.

La hidroxilación es la reacción principal que ocurre en la fase l . Las enzimas responsables se llaman monooxigenasas o citocromo P450; el genoma humano

contiene cuando menos 11 familias de estas enzimas. La reacción catalizada por una monooxigenasa citocromo P450 es:

RH + O2 + NADPH + H+ -------------- R-OH + H2O + NADP

En donde RH representa una amplia variedad de xenobióticos que incluye: fármacos, cancerígenos, plaguicidas, derivados del petróleo y polutos (como es una mezcla de bifenilos policlorados). Además, también son sustratos los compuestos endógenos tales

como ciertos esteroides, eicosanoides, ácidos grasos y retinoides. Los sustratos, por lo común, son lipofilicos y mediante la hidroxilación se convierten en más hidrofílicos.

Al citocromo P450 se le considera el biocatalizador más versátil conocido.

La reacción por citocromo P450 puede representarse también como:

Cit P45O reducido Cit P450 oxidado

RH + O2 R-OH + H2O

Las monooxigenasas principales en el retículo endoplásmico son citocromos P450. Su nombre deriva del hecho de que la enzima se descubri6 al observar que las preparaciones de microsomas que habían sido reducidas por procesos químicos y luego expuestas a monóxido e carbono exhibían un máximo definido a 450 nm. Esta enzima es *en* extremo importante debido pues a que se calcula que alrededor de 50% de todos

los fármacos ingeridos por pacientes se metabolizan por acción de isoformas de citocromo P450. Además, la misma enzima actúa sobre varios carcinógenos y contaminantes ambientales.

LAS REACCIONES DE CONJUGACION PREPARAN LOS XENOBIÓTICOS

PARA EXCRECIÓN EN LA FASE 2 DE SU METABOLISMO

En general, en las reacciones fase 1, los xenobióticos se convierten a derivados hidroxilados, más polares. En las reacciones fase 2, estas derivados se conjugan

con moléculas como acido glucurónico, sulfato o glutatión. Esto los hace aún más solubles en agua y por último se excretan en orina o bilis.

Cinco tipos de reacciones de fase 2 se describen a continuación

*A. Glucuronidación*

La glucuronidación de bilirrubina se estudió en el capítulo 34. Las reacciones usadas para glucuronidación de xenobióticos son en esencia análogas. El ácido glucurónico-UDP es el donador glucuronilo y los catalizadores son varias glucuronosil transferasas, presentes

en el retículo endoplásmico y el citosol. Moléculas como 2-acetilaminofluoreno (un carcinógeno), anilina, ácido benzoico, meprobamato (un tranquilizante), fenol

y muchos esteroides se excretan como glucurónidos. El radical glucurónico puede adherirse a oxígeno, nitrógeno o grupos sulfuro de los sustratos. Es probable que

la glucuronidación sea la reacción de conjugación másfrecuente.

*B. SuIfataci6n*

Algunos alcoholes, arilaminas y fenoles se sulfatan. El donador de sulfato en éstas y otras reacciones biológicas de sulfatación (por ejemplo, sulfatación de esteroides, glucosaminoglucanos, glucolipidos y glucoproteínas) es el 3'-fosfato-5'-fosfosulfato de adenosina (PAPS) este compuesto se conoce como "sulfato activo".

*C. Conjugación con glutatión*

Glutatión es un tripéptido (gama-glutamilcisteinilglicina) que consiste en Acido glutámico, cisteína y glicina (figura *5-4).* Su abreviatura común es GSH (SH indica el grupo sulfhidrilo de su cisteína) y es la parte activa de la mol6cula. Cierto número de xenobióticos electrófilos tóxicos (como algunos carcinógenos) se conjugan al GSH nucleofilo, en reacciones que pueden representarse:

R + GSH R-S-G

donde R = un xenobiótico electrófilo. Las enzimas que catalizan estas reacciones se llaman glutatión Stransferasas y existen en cantidades elevadas en el citosol de hepatocitos y menores en otros tejidos.

En el hombre, hay diversas glutatión-S-transferasas. Exhiben especificidades diferentes de sustratos y pueden separarse por electroforesis y otras técnicas. Si los xenobióticos con potencial toxico no fueran conjugados a GSH, quedarían Iibres para combinarse por covalencia con DNA, RNA o proteina celular y así causar un daño grave a la células. Por tanto, GSH es un mecanismo importante de defensa contra ciertos compuestos tóxicos, como algunos medicamentos y carcinógenos.

Si la concentración de GSH en un tejido como el hepático se reduce (lo que puede ocurrir por administración a las ratas de ciertos compuestos que reaccionan con GSH), entonces puede demostrarse que ese tejido es más susceptible a lesión por varios compuestos químicos que en forma normal se conjugarían con GSH. Los conjugados con glutatión están sujetos a metabolismo adicional antes de su excreción.

El glutatión tiene otras funciones importantes en las células humanas, aparte de su función en el metabolismo de xenobióticos.

l. Participa en la descomposición de peróxido de hidrogeno potencialmente tóxico en la reacción catalizada por glutatión peroxidasa

2. Es un reductor intracelular importante, que ayuda a conservar los grupos SH esenciales de las enzimas en su estado reducido.

3. Se ha implicado al GSH en un ciclo metabólico como portador en el transporte de ciertos aminoácidos que cruzan las membranas de los riñones.

Dentro de otras reacciones de conjugación, las dos más importantes son acetilación y metilación.

LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS METABOLIZADORAS DE XENOBI~TIGOS

SE AFECTAN POR EDAD, SEXO Y OTROS FACTORES

Varios factores modifican las actividades de las enzimas que metabolizan xenobióticos. La acción de las enzimas puede diferir de manera sustancial entre

especies. Esto es importante ya que significa que los resultados, por ejemplo, de la posible toxicidad o carcinogenicidad de los xenobióticos no pueden extrapolarse

libremente de una especie a otra. Hay también diferencias significativas entre personas, muchas de las cuales al parecer se deben a factores genéticos.

Las actividades de algunas de estas enzimas varían de acuerdo a edad y sexo.

La ingestión de varios xenobióticos como fenobarbital, PCB o ciertos hidrocarburos puede causar inducción enzimática. Por tanto, interesa conocer si una persona se ha expuesto o no a estos agentes inductores en la valoración de respuestas bioquímicas a xenobióticos. Los metabolitos de ciertos xenobióticos pueden inhibir o estimular las actividades de enzimas metabolizantes de xenobióticos. De nueve,

esto puede afectar la dosis de ciertos fármacos administrados a1 paciente.

Los xenobióticos se metabolizan en el cuerpo por las reacciones descritas antes. Cuando el xenobiotico es un fármaco, las reacciones de la fase 1 pueden producir

su forma activa o disminuir o terminar su acción si es farmacol6gicamente activo en el cuerpo antes de su metabolismo. Los diversos efectos producidos por medicamentos en el cuerpo corresponden al área de estudio de la farmacología; aquí es importante apreciar que los f h a c o s actúan principalmente a través

de mecanismos bioquímicos.

Ciertos xenobióticos son muy tóxicos, inclusive a concentraciones bajas (por ejemplo, cianuro). Por otra parte, hay algunos, incluso fármacos, que no

ejercen efecto tóxico alguno si se administran en la cantidad adecuada. Por tanto, los efectos tóxicos de xenobióticos cubren una variedad en extremo amplia.